

Zakład Teleradioterapii

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Marii Poncyliusz

**pt. „Ocena ochrony szpiku kostnego podczas teleradioterapii chorych na raka prostaty
z ryzykiem zajęcia węzłów chłonnych miednicy”**

Według najnowszych dostępnych danych z Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce w 2019 r. rozpoznano u 17 638 mężczyzn raka gruczołu krokowego, co stawia ten nowotwór na pierwszym miejscu pod względem liczby zachorowań w tej populacji. U znacznego odsetka chorych na raka gruczołu krokowego istotny element leczenia onkologicznego stanowi teleradioterapia jako wyłączna metoda leczenia, lub w powiązaniu z innymi terapiami. Gdy występują wskazania do radioterapii na obszar regionalnych węzłów chłonnych należy się liczyć z toksycznością hematologiczną, wynikającą z napromieniania kości miednicy, ponieważ szpik kostny miednicy jest głównym miejscem hematopoezy.

Większość doniesień na temat toksyczności hematologicznej związanej z napromienianiem obszaru miednicy dotyczy pacjentów, u których stosowano również chemioterapię. Ponieważ publikacje poświęcone ostrej toksyczności hematologicznej w konsekwencji samodzielnej teleradioterapii narządów miednicy są nieliczne i nie wyczerpują zagadnienia, z tym większym zaciekawieniem podjąłem się recenzji rozprawy doktorskiej mgr Marii Poncyliusz. Postaci promotora dr hab. n. fiz. Wojciecha Bułskiego prof. instytutu NIO-PIB posiadającego olbrzymie doświadczenie naukowe oraz promotora pomocniczego – młodego i bardzo zdolnego dr n. med. Mateusza Dąbkowskiego, gwarantowały wysoki poziom dysertacji.

Praca została wykonana w Centrum Radioterapii w Centralnym Szpitalu Klinicznym MSWiA w Warszawie. Obejmuje ona 89 stron tekstu, zawiera 22 tabele, 25 rycin, 91 pozycji piśmiennictwa, streszczenie w języku polskim i angielskim. Jest napisana w układzie typowym dla rozpraw doktorskich. Zdaniem recenzenta, cenne uzupełnienie ocenianej rozprawy doktorskiej stanowiłby wykaz skrótów użytych w tekście.

Pracę otwiera syntetyczny wstęp, w którym Doktorantka precyzyjnie omówiła najważniejsze problemy dotyczące wybranego tematu dysertacji. Bardzo dużo miejsca zajmuje opis fizycznych i biologicznych podstaw radioterapii. W tej części pracy znajduje się również opis tworzenia planu leczenia, technik napromieniania oraz sposobów weryfikacji ułożenia pacjenta na stole terapeutycznym. Z przyjemnością czyta się napisany prostym językiem i z tego powodu bardzo przystępny dla czytelnika opis tych trudnych zagadnień. W kolejnej części wstępu Autorka dokonała przeglądu aktualnego piśmiennictwa dotyczącego występowania powikłań hematologicznych po radiochemioterapii i radioterapii w konsekwencji zdeponowania w szpiku kostnym dawki promieniowania. Podoba mi się konkretyzm tej części pracy bez nadbudowy zbędnymi informacjami. We wstępie brakuje mi krótkiej charakterystyki nowotworu, na który chorowali pacjenci w grupie badanej – raka gruczołu krokowego. Moim zdaniem zasadne byłoby także zdefiniowanie grupy pacjentów z ryzykiem zajęcia węzłów chłonnych miednicy. Generalnie, właściwie napisany wstęp stwarza czytelnikowi dobre przygotowanie do poznania i zrozumienia dalszej części rozprawy.

Celem podstawowym pracy było zbadanie, czy jest możliwe obniżenie dawki zdeponowanej w kościach miednicy przy jednoczesnym zachowaniu jakości planu leczenia promieniowaniem jonizującym. Jako cele szczegółowe określono: 1. wyznaczenie wartości NTCP dla szpiku kostnego określające ryzyko wystąpienia toksyczności hematologicznej stopnia III i wyższego oraz przeprowadzenie analizy badań morfologii krwi pacjentów poddanych radioterapii; 2. ocenę wpływu nieskorygowanych rotacji w ułożeniu pacjenta na wartość dawki zdeponowanej w kościach miednicy. Cele pracy zostały sformułowane prawidłowo i przejrzysto.

Kolejny rozdział obejmuje omówienie materiału badawczego i metodyki badań. Grupę badaną stanowiło 30 pacjentów w wieku 55-79 lat chorych na raka gruczołowego stercza z ryzykiem przerzutów do węzłów chłonnych miednicy. Nie znalazłem w tekście pracy informacji z jakiego okresu pochodził materiał badawczy oraz w jakim ośrodku było prowadzone leczenie chorych. Afiliacja dysertacji wskazuje, że leczenie przeprowadzono w Centrum Radioterapii Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA w Warszawie, jednak zdaniem recenzenta informacja ta powinna znaleźć się również w tekście. Wiek chorych, zaawansowanie nowotworu wg klasyfikacji TNM oraz indeks Gleasona zostały wskazane dla wszystkich pacjentów w grupie badanej. Dane te można by uzupełnić o maksymalne stężenie PSA, co w pełni pozwoliłoby określić u każdego pacjenta przynależność do odpowiedniej grupy ryzyka. W badanej grupie było 25 chorych z cechą N1, a więc takich, u których zdiagnozowano przerzuty nowotworu do regionalnych węzłów chłonnych. U 5 pacjentów występowała cecha N0 – bez rozpoznanych przerzutów do układu chłonnego. Z tego powodu uważam, że w tytule dysertacji bardziej trafne byłoby sformułowanie „chorych na raka prostaty ze wskazaniami do napromieniania węzłów chłonnych miednicy”, niż użyte „chorych na raka prostaty z ryzykiem zajęcia węzłów chłonnych miednicy”. Zasadne byłoby także umieszczenie w tekście informacji na jakiej podstawie ustalano cechę N.

Chorzy z grupy badanej zostali zakwalifikowani do teleradioterapii na obszar węzłów chłonnych miednicy oraz w 3 przypadkach gruczołu krokowego, a w 27 przypadkach łoża po gruczole krokowym. Dla każdego pacjenta zostały przygotowane dwa plany leczenia: plan standardowy oraz plan dodatkowo minimalizujący dawkę promieniowania w kościach miednicy. Pacjenci zostali napromienieni na podstawie planów minimalizujących dawkę promieniowania zdeponowaną w kościach miednicy. Dwukrotnie wykonano badania morfologii krwi – na początku i na końcu leczenia. O stopniu toksyczności hematologicznej decydował stopień limfopenii. Po zakończeniu radioterapii została przeprowadzona weryfikacja off-line ułożenia każdego pacjenta dla wszystkich 28 frakcji teleradioterapii na stole terapeutycznym, co pozwoliło na wyznaczenie wartości nieskorygowanych rotacji. Wykorzystując uzyskane dane Autorka w oryginalny sposób zaplanowała i przeprowadziła ocenę zmian w rozkładzie dawki promieniowania zdeponowanej w kościach miednicy przy rotacji,

zestawiając te dane z parametrami morfologii krwi. Opisuując metodykę badań mgr Maria Poncyliusz dała dowód bardzo dobrej znajomości praktycznych zagadnień związanych z tworzeniem i realizacją planu leczenia u pacjentów napromienianych na obszar miednicy. Dobór zastosowanych metod statystycznych nie budzi moich zastrzeżeń.

Wyniki badań są omówione rzetelnie i czytelnie. Autorka dokonała starannej i szczegółowej analizy danych dozymetrycznych uzyskanych z systemu planowania leczenia i skonfrontowała te dane z wynikami morfologii krwi. Przejrzystości prezentacji bogatego materiału sprzyja zarówno graficzne jak i tabelaryczne ujęcie danych liczbowych.

Na podstawie analizy danych dozymetrycznych dla planów standardowych i planów dodatkowo minimalizujących dawkę pochłoniętą w kościach miednicy Doktorantka nie stwierdziła istotnych klinicznie różnic w dawkach dostarczanych do PTV_w i PTV_b oraz w dawkach w narządach krytycznych. W planach, w których minimalizowano dawkę w kościach miednicy, dawka dostarczona do 98% objętości obszaru PTV_b przekraczała 95% dawki przepisanej, a maksymalna dawka dostarczona do 2% objętości wyniosła 103,12% dawki przepisanej. Objętość obszaru PTV_w otrzymująca 95% dawki przepisanej dla wszystkich pacjentów była wyższa od 98%. Kryteria oceny jakości planu leczenia zostały więc w tych planach spełnione. Stwierdzone różnice między dwoma typami planów dla wartości V95% dla PTV_w i D2% dla PTV_b nie wpływały na jakość planu leczenia.

Autorka stwierdziła dodatnią korelację pomiędzy wzrostem ostrej toksyczności hematologicznej i wzrostem objętości kości miednicy otrzymującej dawkę promieniowania powyżej 15 Gy ($p=0,024$). Szczególnie interesującą częścią wyników była ocena, czy nieskorygowane rotacje podczas napromieniania mogą wpływać w istotny sposób na wielkości dawek promieniowania zdeponowanych w kościach miednicy. W tym celu Autorka wyznaczyła maksymalne wartości rotacji w grupie badanej ($5,5^\circ$ w kierunku pitch oraz $3,8^\circ$ w kierunku roll) i ustaliła, że średnie przesunięcia dla wszystkich frakcji i dla każdego pacjenta nie przekraczały wartości zastosowanego marginesu CTV-PTV. Maksymalne przesunięcia w kierunku AP mogły jednak przekraczać margines CTV-PTV i osiągać 9 mm. Wykorzystując obliczenia rozkładu dawki na podstawie zrotowanych badań CT, Autorka

wykazała, że w badanej grupie nieskorygowane błędy rotacyjne nie wpłynęły w sposób istotny klinicznie na wielkości dawek promieniowania zdeponowanych w kościach miednicy. Ponieważ w piśmiennictwie brakuje opracowań poświęconych potencjalnym czynnikom mogącym wpływać na ostrą toksyczność hematologiczną związaną z napromienianiem narządów położonych w miednicy, uzyskane wyniki są tym bardziej cenne.

W dyskusji mgr Maria Poncyliusz omawiając uzyskane wyniki konfrontuje je z danymi z aktualnego piśmiennictwa światowego dając dowód znajomości zagadnień teoretycznych i praktycznych związanych z tematyką rozprawy. Na podkreślenie zasługuje fakt, że Autorka wskazuje nie tylko na zalety, ale także wymienia ograniczenia przeprowadzonego badania, za najistotniejsze uznając niewielką liczebność grupy badanej oraz zawężenie obserwacji do okresu napromieniania chorych, bez możliwości oceny po upływie dłuższego czasu. Autorka poprowadziła dyskusję w sposób staranny i zrozumiały dla czytelnika.

Kolejny rozdział opisuje wnioski z przeprowadzonego badania. Zgadzam się z Doktorantką, że osiągnęła główny cel pracy wykazując, że wprowadzenie ograniczeń podczas procesu optymalizacji minimalizujących wartość dawki pochłoniętej w kościach miednicy pozwala na ochronę szpiku kostnego przy jednoczesnym zachowaniu jakości planu leczenia. Wnioski w liczbie 2 dotyczące sformułowanych celów szczegółowych są czytelne i oddają wyniki przeprowadzonych badań.

Bibliografia zawiera 91 pozycji obejmujących głównie anglojęzyczne prace. Spośród pozycji piśmiennictwa 57 (62,6%) pochodzi z ostatnich 10 lat, w tym 33 (36,3%) z ostatnich 5 lat, w tym 5 (5,5%) z ostatniego roku, co świadczy, że Autorka oparła się o aktualne piśmiennictwo światowe. W pozycji bibliografii nr 39 brakuje roku publikacji. Na podstawie sprawdzenia cytowań wyrywkowo wybranych artykułów mogę przyjąć, że sposób przytaczania danych literaturowych jest poprawny. Moje zastrzeżenia budzi jedynie fakt, że w większości pozycji piśmiennictwa Autorka wymieniła jedynie pierwszego autora (et al.), natomiast w pozostałych pozycjach bibliografii (1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 13, 19, 64, 73, 76, 77, 78, 81, 87) – wszystkich autorów. Powinien obowiązywać jednolity sposób konstrukcji bibliografii.

Po uważnym i dokładnym zapoznaniu się z przedstawioną rozprawą mgr Marii Poncyliusz stwierdzam z przyjemnością, że poznałem ciekawą, bardzo dobrze zaprojektowaną i napisaną rozprawę doktorską dotyczącą istotnego zagadnienia poznawczego i praktycznego, której Autorka wykazała się znajomością tematyki i umiejętnością stosowania metod badawczych. Mgr Maria Poncyliusz wykazała, że jest możliwe obniżenie dawki zdeponowanej w kościach miednicy przy jednoczesnym zachowaniu jakości planu, co jest bardzo cenną obserwacją. Drugą bardzo istotną informacją wynikającą z przeprowadzonego badania jest brak istotnego klinicznie wpływu nieskorygowanych rotacji na wielkość dawek zdeponowanych w kościach miednicy w następstwie teleradioterapii. Z obowiązku recenzenta powyżej wskazałem drobne niedociągnięcia, które mają charakter techniczny i w niczym nie umniejszają wysokiej wartości naukowej i praktycznej recenzowanej rozprawy.

Na podstawie dokonanej oceny stwierdzam, że rozprawa doktorska zatytułowana „Ocena ochrony szpiku kostnego podczas teleradioterapii chorych na raka prostaty z ryzykiem zajęcia węzłów chłonnych miednicy” stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i w pełni odpowiada ustawowym wymogom stawianym rozprawom doktorskim. Kandydatka do stopnia doktora wykazała się wysoką wiedzą teoretyczną dotyczącą potencjalnej toksyczności hematologicznej związanej ze stosowaniem teleradioterapii u chorych na raka gruczołu krokowego oraz posiadała umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Dlatego mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej – Curie Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie wniosek o dopuszczenie mgr Marii Poncyliusz do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz uznanie tej rozprawy za wyróżniającą.



dr hab. n. med. prof. UMED Leszek Gottwald
specjalista radioterapii onkologicznej
położnictwa i ginekologii
4053584
tel. 501 390 578